

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2012 (15.03.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/031985 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/70 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/065204

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. September 2011 (02.09.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102010040299.0
6. September 2010 (06.09.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BRACHT, Stefan** [DE/DE]; Staerkstr. 29, 16548 Glienicke Nordbahn (DE). **TEREBESI, Ildiko** [DE/DE]; Reichensteiner Weg 5, 14195 Berlin (DE). **LANGGUTH, Thomas** [DE/DE]; Am Goethepark 2B, 07751 Jena (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents and Licensing, Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS WITH CRYSTALLIZATION-INHIBITING PROTECTIVE FILM (RELEASE LINER)

(54) Bezeichnung : TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT KRISTALLISATIONINHIBIERENDER SCHUTZFOLIE (RELEASE LINER)

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical formulations, in particular to transdermal therapeutic systems, which are characterized in that no active substance crystallizes out at the interface between the removable release liner and the active-substance-containing matrix. The active substance is gestodene or a gestodene ester in supersaturated matrix polymer and/or ethynyl estradiol. The matrix is free from solubilizers, crystallization inhibitors and dispersants.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, insbesondere transdermale therapeutische Systeme, die dadurch gekennzeichnet sind, dass an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie (Release Liner) und Wirkstoffhaltiger Matrix kein Wirkstoff auskristallisiert. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um Gestoden oder einen Gestodenester im übersättigten Matrixpolymer und/oder Ethinylestradiol. Die Matrix ist frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln.



WO 2012/031985 A1

Transdermale therapeutische Systeme mit kristallisationsinhibierender Schutzfolie (Release Liner)

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, insbesondere transdermale therapeutische Systeme, die dadurch gekennzeichnet sind, dass an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie (Release Liner) und wirkstoffhaltiger Matrix kein Wirkstoff auskristallisiert.

Die transdermalen therapeutischen Systeme (TTS) nehmen eine Sonderstellung unter den auf der Haut anzuwendenden Arzneimitteln ein, da sie ihre Wirkung nicht auf, sondern über die Haut entfalten. Transdermale therapeutische Systeme geben aus einem Depot den Wirkstoff über die Haut in die Blutbahn ab, wodurch keine lokale, sondern eine systemische Wirkung erzielt wird. Der Vorteil der TTS ist eine langanhaltende Wirkung und ein gleichmäßiger Wirkstoffspiegel, der einer Infusion vergleichbar ist.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind mehrschichtig aufgebaute Pflaster, deren wesentliche Bestandteile

- eine für Wasser, Penetrationsverstärker und Wirkstoffe undurchlässige Abdeckschicht,
 - eine Matrix, die den Hauthaftklebstoff, gegebenenfalls einen oder mehrere Penetrationsverstärker und mindestens einen Wirkstoff enthält sowie
 - eine ablösbare Schutzfolie (Release Liner).
- sind.

Zum Erreichen der gewünschten Wirkstoffspiegel im Blutplasma ist ein hoher Wirkstofffluss durch die Haut erforderlich, der entweder durch den Einsatz von Permeationsverstärkern in transdermalen Systemen oder durch hohe Konzentrationen an gelöstem Wirkstoff in der Matrix transdermalen therapeutischer Systeme ermöglicht wird.

In der wissenschaftlichen Literatur wird manchmal zwischen Permeation (Durchqueren der Haut) und Penetration (Eindringen in die Haut) unterschieden. In anderen Publikationen werden diese Begriffe aber auch synonym verwendet. Hierin sollen beide Begriffe synonym verstanden werden im dem Sinne, dass ein Wirkstoff aus einem Transdermalsystem heraus die Haut durchquert und ins Blut gelangt. Analoges gilt für die Begriffe Permeationsverstärker und Penetrationsverstärker.

- Der Einsatz von Permeations- oder auch Penetrationsverstärkern, die die Barrierefunktion der oberen Hautschicht herabsetzen, ist besonders bei hormonhaltigen transdermalen Systemen wie beispielsweise Pflastern zur Kontrazeption bekannt. Aufgrund der begrenzten passiven Hautpenetration von Steroidhormonen wie Estrogenen und Gestagenen, die in derartigen Kontrazeptionspflastern enthalten sind, müssen in vielen Fällen Penetrationsverstärker zugesetzt werden (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p247-251). Als Penetrationsverstärker werden beispielsweise Fettsäuren, Alkohole, PEG 400, Tenside oder Azone verwendet. Weitere Stoffgruppen, die als Penetrationsverstärker eingesetzt werden sind dem Fachmann geläufig und werden hier nur auszugsweise als Beispiele aufgeführt (siehe auch Dittgen M., Transdermale Therapeutische Systeme. In: Müller RH, Hildebrand GE, Hrsg. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81-104). Sulfoxide (DMSO), ein- und mehrwertige Alkohole (Ethanol), Alkane, Fettsäuren (Ölsäure), Ether (Polyethylenglycole), Ester, Amine und Amide (Harnstoff, Pyrrolidon und Derivate), Terpene (Limonen), Cyclodextrine und Tenside.
- Zahlreiche transdermale Systeme, welche Gestagene und Estrogene in einer Klebeschicht sowie zusätzlich Penetrationsverstärker enthalten, sind bekannt (WO 92/07590, WO 97/397443, WO 01/37770, US 5,512,292, US 5,376,377, WO 90/04397, US 6,521,250, US 5,904,931, DE 199 06 152, WO 02/45701).
- Es ist jedoch auch bekannt, dass der Zusatz von Permeationsverstärkern den Organismus in unerwünschter Weise belasten kann. Beispielsweise kann es zu Hautirritationen oder allergischen Reaktionen kommen.
- In WO 2005/058287 wird ein transdermales System mit einer wirkstoffhaltigen Schicht, die einen niedrigen Gehalt an Hormonen, speziell an Gestoden bzw. Gestodenester enthält und einen Träger bestehend aus Polymeren wie Polyisobutylen, Polybuten, Polyisopren, Polystyren, Styren-Isopren-Styren-Blockpolymeren, Styren-Butadien-Styren-Blockpolymeren und Gemischen derselben beschrieben. Die wirkstoffhaltige Schicht hat eine Löslichkeit für Gestoden von nicht mehr als 3 Gewichtsprozent bezogen auf die wirkstoffhaltige Schicht. Der Gehalt an Gestoden oder Gestodenester in dieser Schicht beträgt zwischen 0.5 und 3 Gewichtsprozent.

Hohe thermodynamische Aktivitäten von gelösten Wirkstoffen in der Matrix transdermaler therapeutischer Systeme werden insbesondere durch sogenannte übersättigte Systeme erreicht, die den gewünschten hohen transdermalen Fluss von
5 Arzneistoffen ermöglichen (K. H. Ziller und H. H. Rupprecht, Pharm. Ind. **52**, Nr. 8 (1990), 1017-1022).

Als Übersättigung wird ein Zustand bezeichnet, bei dem die Menge an gelöstem Arzneistoff in der Matrix die Sättigungslöslichkeit übersteigt. Die Übersättigung von polymeren Pflastermatrices stellt eine einfache Methode dar, um die Hautpermeation
10 ohne Veränderung der Barriereigenschaften des Stratum corneum zu steigern, denn der Gradient der thermodynamischen Aktivität zwischen Pflaster und Blut ist entsprechend dem Fickschen Diffusionsgesetz (Gl. 1) die treibende Kraft für die Permeation. Unterhalb der Sättigungskonzentration hängt die Permeation linear vom Grad der Sättigung (das entspricht der Wirkstoffkonzentration) ab (Davis & Hadgraft
15 1991, Pellett et al. 1994 & 1997, Megrab et al. 1995, Hadgraft 1999, Schwarb et al. 1999, Raghavan et al. 2000, Iervolino et al. 2000 & 2001). Oberhalb der Sättigungskonzentration ist die thermodynamische Aktivität in der Regel noch stärker gesteigert als die nominelle Konzentration. Eine andere Triebkraft für die Arzneistoffpermeation stellt die Affinität des Arzneistoffs zur polymeren Matrix dar und
20 damit die Tendenz, das Pflaster zu verlassen.

Die entstehenden übersättigten Systeme sind entweder metastabil oder instabil und neigen während der Lagerung zur Kristallisation (Stefano et al. 1997, Variankaval et al. 1999, Lipp et al. 1999, Kim & Choi 2002), durch welche die transdermale
25 Arzneistoffaufnahme negativ verändert werden kann. Diese Neigung zur Kristallbildung beziehungsweise zum Kristallwachstum ist beispielsweise bei Suspensionen und übersättigten Lösungen von Steroidhormonen bekannt (M. Kuhnert-Brandstätter et al., Sci. Pharm., 35 (1967) 4, 287-297).

Dieses Phänomen trifft auch auf übersättigte Lösungen schwer löslicher Stoffe wie
30 beispielsweise Gestoden in Klebergemischen, die Polyisobutylen enthalten, zu.

Im Falle von Gestoden wurde beobachtet, dass der Wirkstoff direkt an der Grenzfläche zwischen Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix auf der Schutzfolie auskristallisiert.

Auf Grund des Kristallisationsvorgangs verschiebt sich der Anteil von gelöstem zu kristallisiertem Wirkstoff. Es ist bekannt, dass gegebenenfalls sogar die Sättigungskonzentration des Wirkstoffs im System unterschritten werden kann (Jian-wei Yu et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 17, 1991, 1883 ff). Zusätzlich führt
5 Kristallwachstum zur Reduktion von Kristalloberfläche relativ zum Kristallvolumen, wodurch die Lösungsgeschwindigkeit während der Applikation herabgesetzt wird.

Da dies nach längerer Lagerung zu unerwünscht großen Schwankungen des Wirkstoffgehalts in transdermalen therapeutischen Systemen führt, ist man bestrebt,
10 derartige Kristallisationsvorgänge zu verhindern, um die therapeutisch erwünschte Dosis an Wirkstoff kontinuierlich applizieren zu können.

Seit längerem ist bekannt, dass durch Zugabe von Kristallisationsinhibitoren ein hoher Anteil an Wirkstoff auch nach längerer Lagerung in der Matrix gelöst bleibt (WO
15 02/49622, WO 93/08795, WO2006/066788).

Es ist jedoch auch bekannt, dass der Zusatz von Kristallisationsinhibitoren den Organismus in unerwünschter Weise belasten kann. Beispielsweise kann es zu Hautirritationen oder allergischen Reaktionen kommen.

20

In EP1490052 wird ein anderer Ansatz beschrieben, ohne Zugabe von derartigen Inhibitoren das Auskristallisieren von Wirkstoff, hier Rotigotin, aus der Matrix zu vermeiden. Dabei wird Rotigotin-Base in kristalliner Form in eine Lösung eines Silikonpolymers, in Heptan, Toluol oder Ethylacetat eingerührt, die Mischung auf eine
25 Folie beschichtet und das Lösemittel durch Trocknen bei 50°C entfernt. Nach Schmelzen der Rotigotin-Kristalle auf der Matrix bei einer Temperatur oberhalb des Schmelzpunkts von Rotigotin liegt der Wirkstoff in Form amorpher Partikel oder Tröpfchen feinverteilt in der silikonbasierten Matrix vor.

30 Dieses Verfahren eignet sich nur für thermisch stabile Wirkstoffe. Bei temperaturlabilen Wirkstoffen wie beispielsweise Steroidhormonen treten oberhalb der Schmelztemperatur oft Reaktionen wie Zersetzung oder Umlagerungen auf.

35 Alle diese aus dem Stand der Technik bekannten transdermalen therapeutischen Systeme weisen den Nachteil auf, entweder

- Kristallisationsinhibitoren zu enthalten (damit ein hoher Anteil an Wirkstoff auch nach längerer Lagerung in der Matrix gelöst bleibt) oder
- Penetrationsverstärker zu enthalten (damit durch einen hohen Wirkstofffluss durch die Haut der gewünschte Wirkstoffspiegel im Blutplasma erreicht wird).

5

Diese Zusätze belasten bekanntermaßen den Organismus zusätzlich und führen zu unerwünschten Nebenreaktionen wie Hautirritationen oder anderen allergischen Reaktionen.

- 10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, den aus dem Stand der Technik bekannten Nachteil herkömmlicher transdermalen therapeutischen Systeme, nämlich die Auskristallisation von Wirkstoff aus dem System zu überwinden.

- Diese Aufgabe wird gelöst durch ein festes transdermales therapeutisches System, welches eine Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Matrix und eine abziehbare Schutzfolie enthält. Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System ist dadurch gekennzeichnet, dass kein oder auf weniger als 2 %, vorzugsweise auf weniger als 1% der Pflasterfläche nicht im Matrixpolymer gelöster Anteil an Gestoden oder Gestodenester in Form amorpher oder kristalliner Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 200µm, bevorzugt maximal 100µm, besonders bevorzugt maximal 50µm an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix oder in der wirkstoffhaltigen Matrix auskristallisiert und dass die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.
- 20
- 25 Diese Wirkstoffkristalle werden visuell oder mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie detektiert.

- Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System weist von der hautabgewandten Seite her die Schichtenabfolge Rückschicht (= Abdeckfolie A), Klebeschicht (B), Trennschicht (C) und schließlich eine ein- oder zweischichtige wirkstoffhaltige Matrix (D) auf, deren haftklebende Oberfläche mit einer abziehbaren Schutzfolie (Release Liner E) abgedeckt ist (siehe Figur 1).
- 30

- Erfindungsgemäß enthält das TTS keine oder bis zu maximal 5 % Kristallisationsinhibitoren (bezogen auf die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Polymermatrix).
- 35

Wenn Kristallisationsinhibitoren verwendet werden, finden folgende Verwendung: Isopropylmyristat, Dimethylisosorbid, Propylenglycol., Kollidon VA 64 (erhältlich von BASF).

- 5 Gemäß vorliegender Erfindung handelt es sich bevorzugt um ein transdermales therapeutischen System mit einschichtiger wirkstoffhaltiger Matrix .

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System ist die Matrix selbstklebend ausgeführt. Bevorzugt weist die selbstklebende Matrix keine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran auf. Weiterhin enthält die Matrix des
10 erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems Polymere, die aus der Gruppe Polyisobutylen, Polybuten, Polyacrylat, Polydimethylsiloxan, Styrol-Isopren-Blockpolymerisat oder Polyisopren ausgewählt sind. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Matrix Polyisobutylen.

- 15 Die Matrix enthält mindestens einen Wirkstoff, der bevorzugt aus der Gruppe der Steroidhormone ausgewählt ist.

Unter Steroidhormone sind Estrogene, Gestagene, Antiestrogene, Antigestagene, Androgene, Antiandrogene, Glucokortikoide und Mineralokortikoide zu verstehen.

- 20 Bevorzugte Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind Gestagene und/ oder Estrogene. Bevorzugte Gestagene sind Gestoden und dessen Derivate wie beispielsweise Gestodenester. Bevorzugte Estrogene im Sinne vorliegender Erfindung sind Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolester.

- 25 Die Matrix des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält einen oder mehrere Wirkstoffe. Beispielsweise enthält sie ein Gestagen wie Gestoden oder einen Gestodenester.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die Matrix eine Kombination aus Estrogenen und Gestagenen. Beispielsweise enthält die Matrix des
30 erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems Ethinylestradiol und Gestoden oder einen Gestodenester.

- Die Wirkstoffe sind im erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System in der wirkstoffhaltigen Matrix in einer Konzentration von 0-1.9 Gew.-% bezogen auf das
35 Gewicht der wirkstoffhaltigen Matrix enthalten. Bevorzugte Bereiche sind für Gestoden 1-2%, besonders bevorzugt 1.9%; für Ethinylestradiol 0-0.9%, besonders bevorzugt

0.5% bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Matrix.. Bei einer Pflastergröße von 11cm² enthält ein Pflaster typischerweise 2.1mg Gestoden und 0.55mg EE.

Die Löslichkeit von GSD und -estern in der wirkstoffhaltiger Matrix beträgt ca. 2 %.

5

Die Matrix enthält den Wirkstoff oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in gelöster Form und wird dabei typischerweise mit einem Beschichtungsgewicht von 50-100mg/ 10cm² (Trockengewicht) verwendet, bevorzugt mit einem Beschichtungsgewicht von 70-100mg/ 10cm² (Trockengewicht).

10

In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält das Pflaster eine Trennschicht (C) und darüber eine weitere Klebschicht (B), in der mindestens ein UV-Absorber, der in einer Konzentration von 0,5 bis 10 % (m/m), vorzugsweise 1,0 bis 5,0 % (m/m), besonders bevorzugt 2,0 bis 4,0 % (m/m) in gelöster Form vorliegt. Die UV-Absorber enthaltende Klebschicht wird dabei typischerweise in einer Schichtdicke von 10-50mg/ 10cm² verwendet, bevorzugt mit einem Beschichtungsgewicht von 20-40mg/10cm², besonders bevorzugt mit einem Beschichtungsgewicht von 30mg/10cm².

15

20

Bekannte UV-Absorber sind beispielsweise Tinosorb S und Tinuvin.

Bevorzugt verwendete UV-Absorber im erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System sind Tinosorb S und Tinuvin.

Besonders bevorzugt ist Tinosorb.

25

Weiterhin ist zwischen Klebschicht und der der Hautoberfläche am weitesten abgewendeten wirkstoffhaltigen Matrix mindestens eine Trennschicht enthalten, die für den Wirkstoff undurchlässig ist. Das bedeutet, dass der Pflasteraufbau in einem solchen Falle wie folgt aussieht, und zwar von der der Haut am weitesten abgewendeten Seite: Abdeckfolie, Klebeschicht ggf. mit UV-Absorber, Trennschicht, wirkstoffhaltige Matrix und Abziehfolie (Release Liner). Die Trennschicht des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System besteht aus einem Barrierepolymer und weist bevorzugt eine Schichtdicke von 4 bis 23 µm , vorzugsweise von 4 bis 10 µm auf.

30

Außerdem ist die Trennschicht des transdermalen therapeutischen Systems für UV-Absorber undurchlässig. Als Barrierepolymere eignen sich Polyethylenterephthalat, Polyacrylnitril, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid oder dessen Copolymere oder

35

Colaminate.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung ist die Trennschicht für UV-Absorber undurchlässig.

5

Die Verwendung von UV-Absorbern ermöglicht es, ein farbloses Pflaster herzustellen, welches bei den Anwenderinnen zu einer besonders hohen Akzeptanz des Produktes und damit verbundenen verbesserten Compliance führt.

10 Für die Rückschicht werden Materialien verwendet, die entweder für den enthaltenen Wirkstoff undurchlässig oder durchlässig sind.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung wird eine Rückschicht verwendet, die aus wirkstoffdurchlässigem Material ist wie beispielsweise Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan ist.

15

Als abziehbare Schutzschichten eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Um den oben beschriebenen Auskristallisierungseffekt zu reduzieren oder ganz zu vermeiden, werden erfindungsgemäß Folien verwendet, die die Folientypen FL 2000
20 75µm PET 1s (78CC), FL 2000 75µm PET 1s (RT149), FL 2000 75µm PET 1s (RT404), Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY (jeweils erhältlich von Loparex), Perlasic LF75 (erhältlich von Perlen Converting), Scotchpak 9744, Scotchpak 9742, Scotchpak 9741 (jeweils erhältlich von 3M Drug Delivery,
25 Silphan S50 M030 (erhältlich von Siliconature), Akrosil Release Liner (erhältlich von Akrosil) oder 490si (erhältlich von Adhesives Research), Silex PET-Folie my silikonisiert (erhältlich von Kalico Products) umfassen. Diese Folien bestehen aus einer ursprünglich unbeschichteten Basisfolie. Die Basisfolie besteht beispielsweise aus Polyethylenterephthalat (PET) oder Polypropylen (PP). Diese Basisfolie wird nach
30 der Herstellung von den Folienherstellern mit einer Silikon- oder Fluorpolymerbeschichtung versehen.

Bevorzugte Release Liner sind Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpak 9741, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY und Silex PET-
35 Folie my silikonisiert. Besonders bevorzugt sind Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY und Silex PET-Folie my silikonisiert.

Die an die Schutzfolie grenzende Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 100 -150 μm . Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 20 cm^2 vorzugsweise 7-15, besonders bevorzugt 10-12 cm^2 .

5 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System ist bevorzugt ein Pflaster. Derartige Pflaster werden beispielsweise zur Kontrazeption bei Frauen verwendet und enthalten ein Gestagen, zum Beispiel Gestoden in einer Menge von 0.5-3 mg, bevorzugt 1-2.5 mg, besonders bevorzugt 2.1 mg meist in Kombination mit
10 ein Estrogen, zum Beispiel Ethinylestradiol in einer Menge von 0.3-0.9 mg, bevorzugt 0.4-0.6mg, besonders bevorzugt 0.55 mg. Weiterhin werden Pflaster, die Hormone wie Estrogene und/ oder Gestagene enthalten, zur Hormonersatztherapie verwendet und enthalten ein Estrogen, z.B. Estradiol in einer Menge von 1-8, bevorzugt 2 - 7.6 mg wie z.B. im Marktprodukt Climara ®, oder Estradiol 2-5 mg in Kombination mit einem Gestagen, z.B. Levonorgestrel 1-3 mg, wie z.B. im Marktprodukt Climara Pro®
15 angewendet. Der Einsatz von hormonhaltigen Pflastern für onkologische Indikationen wie beispielsweise zur Estradiolsubstitution bei der Behandlung von Mammakarzinomen ist ebenfalls üblich (Mengen 0.025 – 8 mg, 0.05 -4 mg, 0.1 – 2mg).

20 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische Systems findet bevorzugt Verwendung zur Kontrazeption.

Für die Kontrazeption wird erfindungsgemäß ein transdermales therapeutisches System verwendet, welches entweder ein Steroidhormon, bevorzugt Gestoden oder einen Gestodenester enthält oder eine Kombination aus Gestoden mit Estrogenen,
25 bevorzugt mit Ethinylestradiol.

Übliche Größen von Kontrazeptionspflastern betragen von 5 bis 20 cm^2 .

Bevorzugt im Sinne der Erfindung ist ein Pflaster der Größe von 7-15, besonders bevorzugt 10-12 cm^2 .

30

Zur Kontrazeption wird das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System für eine Dauer von 7 Tagen (1 Woche) angewendet.

Das erfindungsgemäße Pflaster wird wiederholt über einen Zeitraum von 7 Tagen in einem Zyklus von 21 Tagen (3 Wochen) gefolgt von einem Zeitraum von 7 Tagen (1
35 Woche) ohne Pflaster verwendet. Das heißt, dass das erfindungsgemäße Pflaster am Tag 1, 8 und 15 innerhalb eines Zyklus von 28 Tagen auf die Haut aufgebracht wird.

Bevorzugt wird das erste erfindungsgemäße Pflaster am ersten Tag der Menstruation verabreicht. Das zweite wird am Tag 8 gerechnet ab dem ersten Tag der Menstruation und das dritte am Tag 15 gerechnet ab dem ersten Tag der Menstruation auf die Haut aufgebracht.

- 5 Eine andere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, dass das Pflaster am ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften oder sechsten Tag nach Beginn der Menstruation verabreicht wird.

Das erfindungsgemäße Pflaster wird gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung über einen Zeitraum von 52 Wochen durch kontinuierliche Verabreichung
10 jeweils eines Pflasters für 7 Tage ohne einen pflasterfreien Zeitraum verabreicht. Das Pflaster wird beispielsweise am ersten Tag der Menstruation appliziert. Die weiteren Pflaster werden dann jeweils am Tag 8, 15, 22, 29, 36, 43 usw. aufgetragen. Gemäß der oben gemachten Ausführungen kann das Pflaster auch am ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften oder sechsten Tag nach Beginn der Menstruation verabreicht
15 werden. Dann erfolgt die Applikation des zweiten entsprechend Tag 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 nach Beginn der Menstruation. Die Verabreichung der dritten und weiteren Pflaster erfolgt dann immer im Zeitabstand von 7 Tagen gerechnet von dem Auftrag des vorherigen Pflasters.

Anschließend an die 52 Wochen wird wiederum über einen Zeitraum von 7 Tagen kein
20 Pflaster gemäß Erfindung verabreicht.

Eine kontinuierliche Verabreichung des erfindungsgemäßen Pflasters kann ebenso über einen kürzeren Zeitraum, beispielsweise 11, 13 oder 26 Wochen plus anschließend jeweils 7 Tage ohne Pflaster erfolgen. Das heißt, die Verabreichung mehrerer Typen des erfindungsgemäßen Pflasters erfolgt über einen Zeitraum von

- 25
- 11 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster oder
 - 13 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster oder
 - 26 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster
30 oder
 - 52 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster

Die oben genannten Verabreichungsvarianten erfolgen mit einem transdermalen therapeutischen System gemäß Erfindung, welches entweder Gestoden oder
35 Gestodenester allein oder in Kombination mit Ethinylestradiol enthält.

Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf ein Kit enthaltend 1 bis 52, 1 bis 26, 1 bis 13 Pflaster gemäß Anspruch 11 zur Verwendung innerhalb eines Zeitraums von 52, 26 bzw. 13 Wochen plus 7 Tage ohne Pflaster.

5

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit 0.55 mg Ethinylestradiol und 2.1 mg Gestoden, die in einer einschichtigen Matrix enthaltend Polyisobutylen gelöst sind.

Diese Ausführungsform enthält ferner eine 4-6 µm dicke Polyesterfolie als
10 Trennschicht, eine weitere Kleberschicht mit dem UV-Absorber Tinosorb und eine 50-80 µm dicke Abdeckschicht aus Polyethylen (PE) (siehe Figur 1). Die wirkstoffhaltige Klebeschicht wird von einer silikonisierten oder fluorbeschichteten Polyester-Abziehfolie (Release Liner) begrenzt. Die bevorzugte Größe der genannten Ausführungsform beträgt 11 cm².

15 Im folgenden wird beispielhaft die Herstellung eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems beschrieben, ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

Beispiel 1: Herstellung der Muster für Kristallisationsuntersuchungen

20

Die Herstellung der Muster für die Untersuchungen auf Kristallisation erfolgte nach 3 Verfahren:

- Standardverfahren: die wirkstoffhaltige Beschichtungslösung wurde auf die Abziehfolie ausgezogen und getrocknet. Nach dem Trocknen wurde die
25 Sperrschicht ggf. zusammen mit der weiteren UV-Absorber-haltigen Klebeschicht und der Abdeckschicht, auf die getrocknete Klebeschicht aufkaschiert.

- Invers-Coating: die wirkstoffhaltige Klebeschicht wurde auf die Trennschicht
30 ausgezogen und getrocknet. Im Anschluss wurde die Abziehfolie aufkaschiert.

- Umkaschierverfahren (Relaminating): Die wirkstoffhaltige Klebeschicht wurde auf den Release Liner FL 2000 100µm PET 1s (RT127) gemäß dem Standardverfahren aufgezogen und getrocknet. Nach dem Aufkaschieren der
35 Trennschicht wurde der Release Liner FL 2000 100µm PET 1s

(RT127)abgezogen und gegen den zu untersuchende Release Liner ausgetauscht.

5 Beispiel 2: Methoden zur Untersuchung der Muster auf Kristallisation

Optische Bewertung:

Einzelne Pflaster wurden visuell im Gegenlicht begutachtet.

Bewertungssystem für die Kristallisation nach optischer Begutachtung:

- 10 0 keine erkennbare Kristallisation
0,5 Anzeichen von Kristallisation (punktuell)
2 optisch erkennbare Kristallisation

Typischerweise können bei optischer Betrachtungen ab einer Kristallisation, die 0,5 % der Pflasterfläche umfasst, Anzeichen von Kristallisation detektiert werden. Ab einer
15 Kristallisation, die 2 % der Pflasterfläche umfasst, ist diese typischerweise auch optisch zweifelsfrei detektierbar.

Mikroskopie:

An einzelnen Mustern wurde die Kristallgröße in den Pflastern untersucht. Die
20 Kristallgröße wurde mit einem Mikroskop (Zeiss Axio Imager M1m, Objektiv: W-Pi 1x/23, Kamera: AxioCam MRc 60 N-C 1" 1.0x) ausgewertet.

Beispiel 3: Untersuchung der Eignung verschiedener Release Liner als Abziehfolie

25

Die Ergebnisse der Untersuchungen auf Kristallisation der hergestellten Muster auf den unterschiedlichen Release Liners sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Bewertung der Eignung des Release Liners nach optischer Begutachtung erfolgte durch Summenbildung der Einzelbewertungen gemäß folgender Kriterien:

- 30 0 Abziehfolie sehr geeignet, da alle untersuchten Muster kristallfrei
0-2 Abziehfolie geeignet, da nur in Einzelfällen Kristalle beobachtet (max. bei 1 der 3 untersuchten Herstellverfahren)
2,5-4 Abziehfolie eher ungeeignet, da überwiegend Kristallisation beobachtet (bei 2 der 3 untersuchten Herstellverfahren)

4,5-6 Abziehfolie absolut ungeeignet, da an allen untersuchten Mustern Kristallisation beobachtet (bei allen 3 Herstellverfahren).

5 Zur Beurteilung von hier nicht untersuchten Release Linern auf ihre Eignung werden analog zum hier beschriebenen Vorgehen unter Anwendung von mindestens zwei der oben beschriebenen Auftragsverfahren Pflaster hergestellt und dies auf Kristallisation untersucht.

Tabelle 1: Ergebnisse zur Untersuchung der Kristallisation von Gestoden und EE auf unterschiedlichen Release Linern

	Lagerzeit + Bedingung			12m 40°C/75%r.h.	6m 40°C/75%r.h.	6m 40°C/75%r.h.
	Folientyp	Hersteller	Beurteilung	Standard Process	Re- lami- nating	Invers coating
A	FL 2000 100µm PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75µm PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75µm PET 1s (RT149)	Loparex	0,5	0	0,5	0
F	FL 2000 75µm PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlasic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlasic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0
K	P70b/PETP/b-75µ	Laufenberg	2,5	0	0,5	2
L	54b/PETP 75µ	Laufenberg	4,5	2	2	1/2
M	52bv/52bv-2/PETP 50µ	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t.
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Akrosil Release Liner	Akrosil	0	n.t.	0	n.t.
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

Alle Release Liner mit einer Beurteilungszahl von maximal 2 sind grundsätzlich
5 geeignet zur Verwendung als Abziehfolie für die beschriebene Gestoden und
Ethinylestradiol enthaltende Pflasterformulierung. Dies sind insbesondere: FL 2000

75µm PET 1s (78CC), FL 2000 75µm PET 1s (RT149), FL 2000 75µm PET 1s(RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744 und Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner und 490si.

Perlasic LF75, Loparex 78CC und Scotchpack 9741 zeichnen sich besonders aus, da
5 die Fläche der genannten Release Liners unter den oben genannten Versuchsbedingungen kristallfrei war.

10

15

Figur 1 zeigt den Aufbau des Pflasters im Querschnitt:

A Abdeckfolie (= Rückschicht),

B Klebeschicht mit UV-Absorber,

C Trennschicht,

5 D wirkstoffhaltige Klebeschicht,

E silikonisierte oder fluorbeschichtete Abziehfolie (Release Liner)

10

15

20

Patentansprüche

1. Festes transdermales therapeutisches System mit mindestens einer einschichtigen Matrix, die ein mit Gestoden oder einen Gestodenester übersättigtes Matrixpolymer und/ oder Ethinylestradiol enthält, und einer direkt zur wirkstoffhaltigen Matrix benachbarten abziehbaren Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet,
dass kein oder auf weniger als 2 % der Pflasterfläche nicht im Matrixpolymer gelöster Anteil an Gestoden oder Gestodenester in Form amorpher oder kristalliner Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 200µm an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix oder in der wirkstoffhaltigen Klebematrix auskristallisiert und dass die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.
2. Festes transdermales therapeutisches System mit mindestens einer einschichtigen Matrix, die ein mit Gestoden oder einen Gestodenester übersättigtes Matrixpolymer und/ oder Ethinylestradiol enthält, und einer direkt zur wirkstoffhaltigen Matrix benachbarten abziehbaren Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet,
dass die wirkstoffhaltige Matrix von einer silikonisierten oder fluorbeschichteten Polyester-Abziehfolie (Release Liner) begrenzt wird.
3. Festes transdermales therapeutisches System mit mindestens einer einschichtigen Matrix, die ein mit Gestoden oder einen Gestodenester übersättigtes Matrixpolymer und/ oder Ethinylestradiol enthält, und einer direkt zur wirkstoffhaltigen Matrix benachbarten abziehbaren Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet,
dass als Schutzfolie FL 2000 75µm PET 1s (78CC), FL 2000 75µm PET 1s (RT149), FL 2000 75µm PET 1s (RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744, Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner, 490si Release Liner, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY oder Silex PET-Folie my silikonisiert verwendet wird.

4. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
dass der Release Liner aus der Gruppe Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpack 9741, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY und Silex PET-Folie my silikonisiert ausgewählt ist.
- 5
5. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass kein oder auf weniger als 1 % der Pflasterfläche nicht im Matrixpolymer gelöster Anteil an Gestoden oder Gestodenester in Form amorpher oder
- 10 kristalliner Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 100µm an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix auskristallisiert oder in der wirkstoffhaltigen Matrix und dass die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.
- 15
6. Festes transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Schichtenfolge am weitesten entfernt von der Haut beginnt mit einer Rückschicht, einer Klebeschicht, einer Trennschicht, der wirkstoffhaltigen
- 20 Matrix und der abziehbaren Schutzfolie.
7. Festes transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebeschicht einen UV-Absorber enthält.
- 25
8. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der UV-Absorber Tinosorb ist.
9. Festes transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei Gestoden in einer Menge von 2.1 mg und Ethinylestradiol von 0.55 mg enthalten sind.
- 30
10. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9 mit einer Größe von 11 cm².
- 35

11. Festes transdermales therapeutisches System (TTS) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das TTS ein Pflaster ist.

5

12. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 11 zur kontinuierlichen Anwendung über einen Zeitraum von 7 Tagen.

10

13. Kit enthaltend 1 bis 52, 1 bis 26, 1 bis 13 Pflaster wie in Anspruch 11 definiert zur kontinuierlichen Anwendung für einen Zeitraum von 52, 26 bzw. 13 Wochen jeweils plus 7 Tage ohne Pflaster.

15

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/065204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/70
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30 June 2005 (2005-06-30) claims -----	1-13
X	EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE] BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 15 June 2005 (2005-06-15) paragraphs [0031] - [0032], [0046], [0108] - [0109]; claim 1 -----	1-13
X	WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29 December 1999 (1999-12-29) claims 1-5 ----- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2011

Date of mailing of the international search report

28/11/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/065204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document -----	1-13
X	WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15 April 2010 (2010-04-15) paragraph [0052]; claims -----	1-13
A	EP 0 285 563 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 5 October 1988 (1988-10-05) claims -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058287	A2	30-06-2005	
		AU 2004298930 A1	30-06-2005
		BR PI0417530 A	13-03-2007
		CA 2549916 A1	30-06-2005
		CN 1913878 A	14-02-2007
		EA 200601089 A1	29-12-2006
		EC SP066694 A	31-10-2006
		IL 176112 A	28-02-2011
		JP 2007513938 A	31-05-2007
		KR 20060128910 A	14-12-2006
		MX PA06006682 A	11-08-2006
		NZ 548091 A	24-12-2009
		WO 2005058287 A2	30-06-2005
EP 1541137	A2	15-06-2005	
		AR 046762 A1	21-12-2005
		AT 457168 T	15-02-2010
		CN 101843603 A	29-09-2010
		CR 8465 A	06-06-2007
		DK 1541137 T3	26-04-2010
		EP 1541137 A2	15-06-2005
		EP 2138169 A2	30-12-2009
		ES 2340925 T3	11-06-2010
		HK 1074801 A1	20-05-2010
		HN 2004000526 A	01-02-2010
		HR 20100254 T1	30-06-2010
		PE 10352005 A1	08-02-2006
		PT 1541137 E	17-05-2010
		SI 1541137 T1	30-06-2010
		SV 2006001970 A	16-02-2006
		TW I257299 B	01-07-2006
WO 9966908	A1	29-12-1999	
		AT 217793 T	15-06-2002
		AU 4775499 A	10-01-2000
		BR 9911411 A	23-10-2001
		CA 2333586 A1	29-12-1999
		CN 1306421 A	01-08-2001
		DE 19827732 A1	23-12-1999
		DK 1089722 T3	01-07-2002
		EP 1089722 A1	11-04-2001
		ES 2177295 T3	01-12-2002
		HU 0102785 A2	28-01-2002
		JP 2002518434 A	25-06-2002
		PL 345061 A1	19-11-2001
		PT 1089722 E	30-09-2002
		US 6440454 B1	27-08-2002
		WO 9966908 A1	29-12-1999
WO 2004058247	A1	15-07-2004	
		AT 363274 T	15-06-2007
		AU 2003294007 A1	22-07-2004
		BR 0311637 A	22-02-2005
		CA 2485656 A1	15-07-2004
		CN 1731995 A	08-02-2006
		DE 10261696 A1	15-07-2004
		DK 1490052 T3	01-10-2007
		EP 1490052 A1	29-12-2004
		ES 2285234 T3	16-11-2007
		HK 1088227 A1	18-02-2011
		IL 165131 A	16-06-2010
		JP 2006513195 A	20-04-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		KR 20050086373 A	30-08-2005	
		MX PA04012151 A	19-04-2005	
		PT 1490052 E	04-09-2007	
		RU 2340339 C2	10-12-2008	
		US 2005175678 A1	11-08-2005	
		US 2011165247 A1	07-07-2011	
		WO 2004058247 A1	15-07-2004	
		ZA 200408523 A	06-07-2005	

WO 2010042152	A2	15-04-2010	AU 2009302853 A1	15-04-2010
			CA 2739380 A1	15-04-2010
			EP 2349230 A2	03-08-2011
			US 2010086582 A1	08-04-2010
			WO 2010042152 A2	15-04-2010

EP 0285563	A1	05-10-1988	AT 393624 B	25-11-1991
			AU 612360 B2	11-07-1991
			AU 1532388 A	13-10-1988
			BE 1000696 A5	14-03-1989
			CA 1300021 C	05-05-1992
			CH 674618 A5	29-06-1990
			DE 3810896 A1	20-10-1988
			DE 3870504 D1	04-06-1992
			DK 179688 A	03-10-1988
			EP 0285563 A1	05-10-1988
			ES 2010745 A6	01-12-1989
			ES 2032221 T3	16-01-1993
			FR 2613233 A1	07-10-1988
			GB 2208147 A	08-03-1989
			GR 3005038 T3	24-05-1993
			GR 88100213 A	31-01-1989
			IE 61114 B1	05-10-1994
			IL 85847 A	25-05-1992
			IT 1219896 B	24-05-1990
			JP 1924855 C	25-04-1995
			JP 6051623 B	06-07-1994
			JP 63258817 A	26-10-1988
			LU 87184 A1	06-04-1989
			NL 8800836 A	01-11-1988
			NZ 224115 A	29-01-1990
			PH 24549 A	03-08-1990
			PT 87125 A	01-04-1988
			SE 8801185 A	01-10-1989
			US 4913905 A	03-04-1990
			US 5128124 A	07-07-1992
			ZA 8802326 A	03-10-1988

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/70

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30. Juni 2005 (2005-06-30) Ansprüche -----	1-13
X	EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE] BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 15. Juni 2005 (2005-06-15) Absätze [0031] - [0032], [0046], [0108] - [0109]; Anspruch 1 -----	1-13
X	WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) Ansprüche 1-5 ----- -/-	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. November 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Giese, Hans-Hermann

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15. Juli 2004 (2004-07-15) das ganze Dokument -----	1-13
X	WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15. April 2010 (2010-04-15) Absatz [0052]; Ansprüche -----	1-13
A	EP 0 285 563 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 5. Oktober 1988 (1988-10-05) Ansprüche -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/065204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2005058287	A2	30-06-2005	AU	2004298930 A1	30-06-2005
			BR	PI0417530 A	13-03-2007
			CA	2549916 A1	30-06-2005
			CN	1913878 A	14-02-2007
			EA	200601089 A1	29-12-2006
			EC	SP066694 A	31-10-2006
			IL	176112 A	28-02-2011
			JP	2007513938 A	31-05-2007
			KR	20060128910 A	14-12-2006
			MX	PA06006682 A	11-08-2006
			NZ	548091 A	24-12-2009
			WO	2005058287 A2	30-06-2005
EP 1541137	A2	15-06-2005	AR	046762 A1	21-12-2005
			AT	457168 T	15-02-2010
			CN	101843603 A	29-09-2010
			CR	8465 A	06-06-2007
			DK	1541137 T3	26-04-2010
			EP	1541137 A2	15-06-2005
			EP	2138169 A2	30-12-2009
			ES	2340925 T3	11-06-2010
			HK	1074801 A1	20-05-2010
			HN	2004000526 A	01-02-2010
			HR	20100254 T1	30-06-2010
			PE	10352005 A1	08-02-2006
			PT	1541137 E	17-05-2010
			SI	1541137 T1	30-06-2010
			SV	2006001970 A	16-02-2006
			TW	I257299 B	01-07-2006
WO 9966908	A1	29-12-1999	AT	217793 T	15-06-2002
			AU	4775499 A	10-01-2000
			BR	9911411 A	23-10-2001
			CA	2333586 A1	29-12-1999
			CN	1306421 A	01-08-2001
			DE	19827732 A1	23-12-1999
			DK	1089722 T3	01-07-2002
			EP	1089722 A1	11-04-2001
			ES	2177295 T3	01-12-2002
			HU	0102785 A2	28-01-2002
			JP	2002518434 A	25-06-2002
			PL	345061 A1	19-11-2001
			PT	1089722 E	30-09-2002
			US	6440454 B1	27-08-2002
			WO	9966908 A1	29-12-1999
WO 2004058247	A1	15-07-2004	AT	363274 T	15-06-2007
			AU	2003294007 A1	22-07-2004
			BR	0311637 A	22-02-2005
			CA	2485656 A1	15-07-2004
			CN	1731995 A	08-02-2006
			DE	10261696 A1	15-07-2004
			DK	1490052 T3	01-10-2007
			EP	1490052 A1	29-12-2004
			ES	2285234 T3	16-11-2007
			HK	1088227 A1	18-02-2011
			IL	165131 A	16-06-2010
			JP	2006513195 A	20-04-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/065204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		KR 20050086373 A	30-08-2005
		MX PA04012151 A	19-04-2005
		PT 1490052 E	04-09-2007
		RU 2340339 C2	10-12-2008
		US 2005175678 A1	11-08-2005
		US 2011165247 A1	07-07-2011
		WO 2004058247 A1	15-07-2004
		ZA 200408523 A	06-07-2005

WO 2010042152 A2	15-04-2010	AU 2009302853 A1	15-04-2010
		CA 2739380 A1	15-04-2010
		EP 2349230 A2	03-08-2011
		US 2010086582 A1	08-04-2010
		WO 2010042152 A2	15-04-2010

EP 0285563 A1	05-10-1988	AT 393624 B	25-11-1991
		AU 612360 B2	11-07-1991
		AU 1532388 A	13-10-1988
		BE 1000696 A5	14-03-1989
		CA 1300021 C	05-05-1992
		CH 674618 A5	29-06-1990
		DE 3810896 A1	20-10-1988
		DE 3870504 D1	04-06-1992
		DK 179688 A	03-10-1988
		EP 0285563 A1	05-10-1988
		ES 2010745 A6	01-12-1989
		ES 2032221 T3	16-01-1993
		FR 2613233 A1	07-10-1988
		GB 2208147 A	08-03-1989
		GR 3005038 T3	24-05-1993
		GR 88100213 A	31-01-1989
		IE 61114 B1	05-10-1994
		IL 85847 A	25-05-1992
		IT 1219896 B	24-05-1990
		JP 1924855 C	25-04-1995
		JP 6051623 B	06-07-1994
		JP 63258817 A	26-10-1988
		LU 87184 A1	06-04-1989
		NL 8800836 A	01-11-1988
		NZ 224115 A	29-01-1990
		PH 24549 A	03-08-1990
		PT 87125 A	01-04-1988
		SE 8801185 A	01-10-1989
		US 4913905 A	03-04-1990
		US 5128124 A	07-07-1992
		ZA 8802326 A	03-10-1988
